

武蔵野大学学術機関リポジトリ Musashino University Academic Institutional Repository

# 特定の背景を有する患者における医薬品の安全性確保の方策 「経口抗凝固薬の高齢、低体重、腎機能障害患者の事例からの検討」

著者	谷澤 公彦
学位名	博士（薬科学）
学位授与機関	武蔵野大学
学位授与年度	2019年度
学位授与番号	32680甲第51号
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1419/00001141/">http://id.nii.ac.jp/1419/00001141/</a>

# 博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 29 号

2020年3月

武蔵野大学大学院

## は し が き

本号は、学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条による公表を目的として、  
2020 年 3 月 17 日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の  
結果の要旨を収録したものである。

## 目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
谷澤 公彦	博士甲第51号	博士（薬科学）	特定の背景を有する患者における医薬品の安全性確保の方策 「経口抗凝固薬の高齢、低体重、腎機能障害患者の事例からの検討」	・・・ 1

氏 名	谷 澤 公 彦
学 位 の 種 類	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	甲第 51 号
学位授与の日付	2020 年 3 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	特定の背景を有する患者における医薬品の安全性確保の方策 「経口抗凝固薬の高齢、低体重、腎機能障害患者の事例からの検討」
論 文 審 査 委 員	主 査 武蔵野大学 教授 山 下 直 美 副 査 武蔵野大学 教授 三 原 潔 副 査 武蔵野大学 教授 永 井 尚 美

## 論文内容の要旨

### 《背景・目的》

近年、本邦における高齢化の進展に伴い、非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation, NVAf）の患者数が増えている。NVAf患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防には、抗凝固薬が標準治療として推奨され、新規の抗凝固薬が開発、上市されている。これらの抗凝固薬は、血栓を予防する効果と同時に出血が増加するリスクも生じることから、開発段階で用法・用量設定において、より綿密で慎重な検討が必要である。特に本邦医療現場のNVAf患者は、高齢、低体重者が多く、出血リスクが高い可能性がある。本研究は、本邦で承認された抗凝固薬における高齢、低体重、腎機能障害患者の治験データ、上市後の使用状況を調査し、本邦医療現場の実態把握と課題抽出を行い、安全性確保の方策について検討した。

### 《方法》

治験データは、各薬剤の審査報告書・申請資料概要、上市後の使用状況は、各薬剤の特

定使用成績調査、三重地域圏統合型医療情報データベース（Mie-LIP DB）、有害事象報告を収集した自発報告データベース（Japanese Adverse Drug Event Report, JADER）を用いた。Mie-LIP DBとJADERの解析方法は、Microsoft Accessにて解析用データセットを作成し、EZR、JMP13（SAS Institute Inc., USA）にて統計処理した。

## 《結果》

### （１）治験データの調査

NVAF患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防には、2010年まではWarfarin（WF）が使用され、2011年にDabigatran etexilate methanesulfonate（Dabigatran）、2012年にRivaroxaban、2013年にApixaban、2014年にEdoxaban tosilate hydrate（Edoxaban）が上市された。用量の減量基準となる因子は年齢、体重、腎機能（CrCL値）であった。医薬品承認申請に用いられた日本又は海外データの症例数、審査報告書における議論の内容を調査した。

Dabigatranは、第III相国際共同治験：RELYの全症例18113例のうち、日本人は326例（1.8 %）で、Rivaroxabanは第III相国際共同治験：ROCKET-AF 14264例とは別に、日本人のみを対象としたJ-ROCKET-AF試験1280例が実施された。Apixabanの第III相国際共同治験：ARISTOTLEの全症例18,140例のうち、日本人は336例（1.9 %）、Edoxabanは、第III相国際共同治験：ENGAGE AF-TIMI 48の全症例21,105例のうち、日本人は1,010例（4.8 %）であった。4薬剤の第III相治験は、日本人症例数は試験全体の1.8 %～4.8 %、実症例数は300～1300例程度と限られていた。各薬剤の審査報告書には、有効性及び安全性の情報が限られ、特に出血性有害事象を含めた安全性に関する情報を十分に情報収集するため、日本人患者に関する製造販売後の情報収集が重要と結論された。

### （２）特定使用成績調査

特定使用成績調査の結果のうち、用量を減量する主な基準となっている年齢、体重、腎機能（CrCL値）の患者背景を治験データ（海外データ、日本データ）と比較した。75歳以上の高齢者の割合は、治験データは30 %～40 %であったが、特定使用成績調査は40 %～50 %超と高齢者の割合が増加していた。体重は、海外データと比較して日本データで低体重者の割合が明らかに高く、特にApixabanとEdoxabanの特定使用成績調査結果は50 %を超える患者が用量減量基準となる60kg以下であった。また、CrCL 30mL/min未満で投与された患者の割合が治験データよりも特定使用成績調査において増加していた。

### （３）Mie-LIP DBの解析

治験データや特定使用成績調査に加え、実臨床での治療実態を把握するため、三重大学が管理するMie-LIP DBを用い、2016年1月～2018年12月の3年間で入院、外来の処方記録が存在する患者のコホートから、NVAF患者の診療録を抽出し、患者背景、治療実態、併発症の診療録調査を行う、後向きコホート、多施設共同研究を実施した。患者背景、用法・用量を調査し、主要評価項目は、観察期間中の脳卒中、全身性塞栓症イベント（SEE）の発症率、副次評価項目は観察期間中の安全性イベント（輸血を要する出血、頭蓋内出血、眼内出血、上部消化管出血、下部消化管出血）の発症率として解析を行い、NVAF患者における治療状況（患者背景や用法・用量）、有効性及び安全性に関して、WF群、無治療群と比較検討した。さらにDOAC治療群は、標準治療、減量治療、under doseに層別して解析した。観察期間中の脳卒中、SEEイベントの1年間の発症率は、DOAC治療群8.4%、Warfarin群10.0%、無治療群3.7%で、DOAC治療はWarfarinより低かった。安全性イベントの1年間の発症率は、DOAC治療群3.1%、Warfarin群3.6%、無治療群1.5%であった。

DOAC治療内の患者背景は、年齢75歳以上では、標準治療25%、減量治療78%、under dose 65%であった。用量減量基準となる体重60kg以下では、減量治療89%、under dose 25%であった。CrCL 30 (mL/min) 未満の患者の15%が減量治療であった。脳卒中イベントは、DOAC標準治療、減量治療、under doseで同様の傾向であったが、SEEイベントは、減量治療、under doseで、標準治療よりも有意に発症率が高かった。安全性イベントは、DOAC減量治療3.6%が標準治療2.1%よりも有意に高かった。

### （４）JADERの解析

NVAF患者を対象に、抗凝固薬使用時（トロンビン直接阻害薬[DTI]及び第Xa因子阻害薬[FXA]群に分類）の副作用発現傾向について、JADERを用いて解析した。調査対象の副作用は、医薬品リスク管理計画において、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクとして特定された間質性肺疾患、消化管出血、脳出血とした。副作用毎の発現傾向を年齢、薬剤群にて比較した結果、治験の際にはデータが得られにくい80歳以上の高齢者における実臨床下での副作用発現傾向を把握することが可能であった。

間質性肺疾患、消化管出血で80歳未満、80歳以上での発現傾向の相違は見られず、薬剤群（FXA、DTI）の比較でも明らかな相違は認められなかった。投与開始時からの副作用発現日数の中央値は、間質性肺疾患で各群40日～124日、消化管出血は60.5日～91日であった。

脳出血は、発現傾向は消化管出血より遅い傾向にあり、中央値は124.5日～175日であった。特にFXAの高用量治療80歳以上は331.5日であった。

本研究結果から、脳出血の副作用発現は、1年以上の投与で発現した症例も少なくなく、投与初期だけではなく薬剤投与中は長期にわたり出血リスクに留意する必要があることが示された。

#### 《結論》

本研究の結果、NVAf患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防に投与される新規経口抗凝固4薬剤の医薬品開発は、日本人を対象とした治験データは限られ、一方、製造販売後の医療現場で、高齢、低体重、腎機能障害患者の処方例が拡大している事が明確に示された。本研究で利用したMie-LIP DBのような医療情報データベースを解析することにより、本邦医療現場におけるNVAf患者の新規経口抗凝固薬に関する治療背景、副作用の発現傾向について、既存薬と比較した実態把握が可能であった。また、副作用データベースの解析から、治験データで得られにくい超高齢者及び長期間にわたる副作用の発現傾向の把握が可能で、安全対策に活かすことができる有用な情報が得られた。

治験時には、特定の背景を有する患者集団は除外される可能性があり、対象患者、投与期間、用法・用量の詳細な検討が限られるが、上市後には、使用患者が大きく拡大され様々なケースが生じる。また、近年グローバル開発が展開される中で、治験に組み込まれる日本人データが少ない開発も想定される。本研究はNVAf患者の新規経口抗凝固薬について、治験データ以外に利用可能な様々なデータベース等を用いた総合的な調査・解析を試みたが、このような評価手法は他の疾患領域、薬剤にも応用可能と考える。医薬品リスク管理計画を作成し、適正使用を推進していく中で、医療情報データベースの特徴を踏まえて、治験時に不足している情報を入手、解析し、臨床現場に速やかに情報提供することで、より効果的な安全性確保の方策の検討が可能となると考えられた。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、特定の背景を有する患者における医薬品の安全性確保の方策を、経口抗凝固薬の事例の調査・解析に基づき提案したものである。



医薬品開発では、高齢や低体重等の特定の背景を有する患者集団は、一般的に治験の対象から除外されるが、上市後には使用患者が拡大され様々なケースが生じる。また、近年はグローバル開発が展開される中、治験に組み込まれる日本人データが少ない開発も想定される。非弁膜症性心房細動(NVAF)に処方される新規経口抗凝固薬について、治験、製造販売後調査及び医療情報データベースを用いた総合的な調査・解析を試みた結果、以下のことが明らかになった。

NVAF 患者に対する脳卒中や全身性塞栓症予防には、2011～2014 年に 4 薬剤が新たに承認されたが、その 4 薬剤の第Ⅲ相治験は、日本人症例数は試験全体の 1.8%～4.8%、実症例数は 300～1300 例程度と限られ、各薬剤の審査報告書では、出血性有害事象を含めた安全性に関して、製造販売後の日本人患者における情報収集が非常に重要と結論された。製造販売後の特定使用成績調査では、75 歳以上の高齢者、低体重、クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満患者の使用割合が治験データと比較して多くなっていた。三重地域圏統合型医療情報データベース、有害事象報告を収集した自発報告データベースを調査・解析することにより、本邦の医療現場における NVAF 患者の新規経口抗凝固薬に関する治療背景、副作用の発現傾向について、既存薬と比較した実態把握、治験データで得られにくい超高齢者及び長期間にわたる副作用の発現傾向の把握が可能であった。これらの解析結果は、医療現場での適正使用・安全対策に活かすことができる有用な情報であり、昨年末に成立した法改正における「条件付早期承認制度」等、製造販売後のデータ収集・評価が益々重要になってくる中、より一層の適正使用及び安全対策推進に資する意義ある研究である。

本研究は、医療情報データベースの特徴を踏まえ、治験時に不足している情報を入手・解析・迅速な情報提供を行い、医療現場での安全対策に活かすことで、医薬品リスク管理計画に基づく適正使用を推進していく中でより効果的な安全性確保が可能となることを示したものであり、学位論文(博士、薬科学)に値すると考える。また、申請者は、博士(薬科学)に相応しい学識を有すると評価した。